

245

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

242

THESE

1805

IN FORTIFICATION BY THE BRITISH

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

1922

THÈSE

N°

POUR

DOCTORAT EN MÉDECINE

Par Paul DELAGE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ROUBLES RÉNAUX

AU COURS DES

TOXICATIONS PAR LES SELS DE BISMUTH

Président : M. GILBERT, professeur.

MAYENNE

IMPRIMERIE CHARLES COLIN

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. ROGER		
Assesseur	G. POUCHET		
Professeurs	MM.		
Anatomie.	NICOLAS		
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO		
Physiologie	CH. RICHET		
Physique médicale	ANDRÉ BROCA		
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ		
Bactériologie.	BESANÇON		
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT		
Pathologie et thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ		
Pathologie médicale	RENON		
Pathologie chirurgicale.	LECENE		
Anatomie pathologique.	LETULLE		
Histologie.	PRENANT		
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL		
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET		
Thérapeutique	CARNOT		
Hygiène	BERNARD		
Médecine légale.	BALTHAZARD		
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER		
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER		
	ACHARD		
	WIDAL		
Clinique médicale.	GILBERT		
	CHAUFFARD		
	MARFAN		
	NOBECOURT		
Hygiène et clinique de la première enfance	DUPRÉ		
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TESSIER		
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET		
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET		
	LEJARS		
Clinique chirurgicale.	HARTMANN		
	DE LA PERSONNE		
Clinique ophtalmologique	LEGUEU		
Clinique des maladies des voies urinaires	BAR		
	COUVELAIRE		
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU		
	J.-L. FAURE		
Clinique gynécologique.	AUGUSTE BROCA		
Clinique chirurgicale infantile	VAQUEZ		
Clinique thérapeutique	SEBILEAU		
Clinique d'oto-rhino-laryngologie			
Agrégés en exercice.			
MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGRAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVI-SOLAL	SCHWARTZ(A.
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (HENRI)	MULON	VILLARET
DEBRE-	LAIGNEL-LAVAS-	OKINCZYC	
	TINE		
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le professeur GILBERT

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Commandeur de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, nous sommes heureux de l'occasion qui s'offre ici à nous de remercier publiquement ceux qui ont été nos maîtres et qui nous ont guidé dans la carrière.

MM. Lejars, Siredey, Hutinel, Pinard, Petit, Gilbert ont été nos chefs dans les hôpitaux et nous leur adressons ici l'hommage de notre gratitude pour tous les enseignements qu'ils nous ont prodigués et la bienveillance dont ils ont toujours fait preuve à notre égard.

Que M. le professeur Gilbert qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, reçoive ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
TROUBLES RÉNAUX
AU COURS DE
INTOXICATIONS PAR LES SELS DE BISMUTH

INTRODUCTION

Les intoxications par les sels de bismuth sont à nouveau à l'ordre du jour depuis l'utilisation pour le traitement de la syphilis des préparations *bismuthées*.

La stomatite bismuthique vient de faire l'objet des travaux de MM. Milian et Périn à l'hôpital Saint-Louis, de M. Azoulay dans le service du D^r Fournier à l'hôpital Cochin.

Sur les conseils du D^r Paul Blum, interne à l'Hôtel-Dieu, qui avait eu l'occasion d'observer un cas d'albuminurie avec cylindrurie au cours du traitement d'une syphilitique par des injections intramusculaires de préparation bismuthique suivant les méthodes de Fournier et Guénot, nous avons recherché si d'une façon générale on avait déjà noté au cours des intoxications bismuthiques les atteintes rénales.

Notre travail a consisté à parcourir les observations

publiées sur ces cas d'intoxication et à voir dans chacune d'elles s'il y avait une participation rénale cliniquement constatable ou anatomiquement réalisée.

A la Société Française de dermatologie, plusieurs auteurs, Lévy-Bing, Clément-Simon, Lacapère, Hudelo ont signalé des cas où ils avaient observé de l'albumine chez des malades syphilitiques, traités par des sels de bismuth. M. Fournier lui-même dit n'avoir observé aucun trouble notable de la fonction rénale. Cependant il signale un peu de polyurie et parfois une albuminurie très légère.

Le rein peut-il être touché dans certaines intoxications bismuthiques ? La question paraît intéressante à élucider. On s'en rend compte aisément étant donnée l'importance vitale de ce viscère et les conséquences graves que peut avoir sa lésion, si elle devient définitive.

Nous nous sommes attachés à voir les résultats qu'ont donnés, notamment au point de vue des lésions rénales, les expériences pratiquées à différentes reprises par les auteurs. La néphrite bismuthique expérimentale est loin d'être un fait d'exception, comme nous allons l'exposer, d'après les recherches faites à diverses époques (Dalché et Villejean, Balzer, Van Haecke, Gérard et Daunic, etc.).

Lésions du rein au cours des intoxications bismuthiques cliniques et expérimentales, telle est l'étude que nous nous sommes proposé de faire au double point de vue de la symptomatologie et de l'anatomie pathologique.

L'UTILISATION DU BISMUTH EN THERAPEUTIQUE

Le bismuth antisypilitique.

L'utilisation du bismuth contre la syphilis est semblable-t-il une chose toute nouvelle. En réalité comme le rappelle Desesquelle, Massucci employait avec succès le protoiodure de bismuth dans le cas d'affection sypilitique secondaire. Cette assertion se trouve dans l'article de Chassevant in *Dictionnaire de Physiologie* de Ch. Richet (1897, p. 537).

Sans doute, et là le fait est certain, les sels de bismuth avaient été employés à l'extérieur pour le pansement des plaques muqueuses.

Dès le 27 juillet 1889, dans la communication qu'il présentait, sur la toxicité du bismuth à la Société de Biologie, BALZER notait que ses expériences étaient instituées « dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth avant de les employer dans le traitement interne de certaines maladies et notamment de la syphilis.

Il observait également qu'il fallait être très prudent non seulement à cause des accidents locaux que produisent les injections sous-cutanées de citrate de bis-

muth, mais aussi à cause de la soudaineté brutale des phénomènes d'intoxication et plus spécialement de la stomatite.

C'est vraisemblablement la toxicité des composés bismuthiques qui a peut-être fait, disait Desesquelle, hésiter les expérimentateurs.

En 1916 Santon et Robert montraient que le bismuth possédait une action préventive et même curative de la spirillose des poules et donnait des résultats positifs dans le traitement des trypanosomiasés (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1916, 30, p. 261).

C'est partant de cette idée du rôle spirillicide du bismuth, que MM. Sazerac et Levaditi firent leurs expériences sur la syphilis expérimentale du lapin et la spirillose spontanée de cet animal (comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 30 mai 1921, n° 172, p. 1391).

Le sel qu'ils employaient était un sel organique, un tartrobismuthate de potassium et de sodium en solution aqueuse et ils *observaient une action thérapeutique intéressante*.

Le 1^{er} août 1921 à l'Académie des Sciences, ils notaient que des essais entrepris sur des individus atteints de syphilis leur avaient donné des résultats encourageants.

Ce fut le point de départ des travaux de Fournier et Guénot qui communiquent en octobre 1921 à l'Académie des Sciences et en novembre 1921 à la Société de dermatologie et de syphiligraphie les résultats qu'ils avaient obtenus dans le traitement de la syphilis par les sels de bismuth.

L'utilisation du tartrobismuthate de potassium et de

sodium qui prenait bientôt un nom commercial (le trépol) devait bientôt être concurrencé par d'autres sels. C'est ainsi que l'on vit successivement surgir le citrate de bismuth ammoniacal (luatol) le quinate de bismuth ou quinobismuth (Aubry), le natuol, (hydroxyde de bismuth) et même des amalgames Mercure-Bismuth.

Il s'agissait là de préparations de sels solubles dont l'action peut être opposable aux sels de bismuth insolubles qu'on avait utilisés jusqu'ici en thérapeutique soit par voie interne, soit par l'usage externe.

Sels solubles et sels insolubles *sont opposés l'un à l'autre*. A la Société de dermatologie, dans la discussion qui a suivi la communication de Fournier, la question, sur laquelle nous reviendrons, a paru tout à fait primordiale.

Les anciens sels de bismuth utilisés en thérapeutique.

1° Par voie digestive.

Le sous-nitrate de bismuth employé par voie digestive est depuis longtemps le sel le plus souvent administré. On connaît ses indications depuis longue date.

C'est en 1786 qu'Odier l'introduit le premier dans la médication antidyseptique.

C'est surtout contre la diarrhée à doses variables suivant les auteurs que le bismuth est devenu un traitement usuel (Laennec, Guersant, Trousseau).

En 1846 Monneret avait même conseillé de fortes doses (jusqu'à 70 grammes).

En 1890, on commence à employer le bismuth dans le traitement de l'ulcère de l'estomac. En 1893 on applique la méthode de Küssmaul-Fleiner, ou *pansement de Fleiner* qui consiste à employer le bismuth à dose massive dans le pansement de l'ulcère de l'estomac.

Cette utilisation n'était pas en réalité récente. Elle fut préconisée par le chimiste Lemery au milieu du xvii^e siècle et les indications posées par Odier, en 1775 il fut employé dans les affections de l'estomac comme anti-spasmodique (Carminati, Schœffer, Clarke, Richter et Vogt), ces deux derniers auteurs le préconisant même dans toutes les maladies caractérisées par la perversion ou l'exaltation du système nerveux gastrique.

Délaissé au commencement du xix^e siècle, il est repris en 1831. Bretonneau et Cloquet en retracent l'histoire (Thèse de Bricke, Strasbourg 1864. Du sous-nitrate de Bismuth et de ses applications).

Le sous-nitrate de Bismuth trouve une nouvelle application avec de l'utilisation des rayons X, à cause de son poids atomique élevé. Possédant un grand pouvoir d'absorption des rayons X, il fut utilisé en radiologie avec un grand bénéfice dans l'examen de toutes les affections gastro-intestinale.

On lui préféra le carbonate de Bismuth pour de multiples raisons sur lesquelles nous reviendrons :

2^e par injection (Méthode de Beck).

En 1906, Beck de Chicago trouve au Bismuth une nouvelle utilisation. En faisant l'exploration radiogra-

phique de trajets fistuleux au moyen d'une pâte contenant du bismuth il constate des guérisons tout à fait inattendues. De là est née une méthode qui a eu un certain succès pendant quelques années : méthode de Beck dans le traitement des fistules tuberculeuses.

3° *par voie externe.*

LE BISMUTH EN PANSEMENT. — Depuis le xvi^e siècle le bismuth est employé comme topique de la peau et comme médicament curateur des affections cutanées.

On l'a utilisé dans le *pansement des plaies* (Kocher qui l'employait même d'une façon systématique à haute-dose et longtemps prolongée), dans le *pansement des brûlures* dans le traitement de l'*ulcère variqueux* etc.

Les sels utilisés pour l'usage externe ont été surtout le sous-nitrate et le carbonate de Bismuth.

Deux sels sont aussi utilisés en saupoudrages, l'*airol* ou *oxyiodogallate* de Bismuth et le *dermatol* ou sous-gallate de Bismuth, dans les affections de la peau et les ulcères variqueux.

4° *Le bismuth et ses sels et l'expérimentation.*

Nitrate neutre de bismuth (Orfila), Tartrate double de bismuth et de potasse ou émétique de bismuth (Rabuteau) citrate de bismuth ammoniacal, (Feder Meyer) citrate double de bismuth et de soude (Luchsinger May) tartrate double de bismuth et de soude, enfin le sous-

nitrate et le citrate de bismuth sont expérimentés par les auteurs sur les animaux. Lapins, chiens, cobayes etc. sont soumis à des expériences pour l'étude de la toxicité du bismuth.

Des intoxications par les sels de bismuth.

De tout temps les sels de bismuth ont provoqué des accidents plus ou moins graves d'intoxication qui ont attiré l'attention des auteurs. La bibliographie sur cette question est vaste comme on peut s'en rendre compte par la liste déjà longue que nous avons publiée.

C'est à Pott (1739) qu'on fait remonter la première observation d'un malade atteint d'intoxication bismuthique.

Hoffmann, Odier, Traell, Werneck, signalent des intolérances. Ces deux derniers auteurs disent avoir observé des troubles analogues à ceux de l'empoisonnement par l'arsenic.

L'histoire de ces accidents est imprécise, car on ne sait exactement, si l'impureté des sels employés n'était pas à incriminer.

Les observations de Kerner (1829) de Serre (1875) de Dubreuil (1897) ont peut-être plus de valeur, mais les faits incriminés sont sujets eux aussi à une revision approfondie.

Ces observations d'intoxication par les sels de bismuth devaient devenir plus nombreuses, avec l'utilisation du bismuth pour l'examen radioscopique en ingestion ou administré par voie rectale. Les observations qui paru-

rent tant en France (Bensande et Agasse-Lafont, Mathieu) en Amérique et en Allemagne rendirent les radiographies circonspects, les accidents observés n'étaient d'ailleurs pas tous attribués au bismuth puisque souvent on incriminait l'élément nitrate, ce qui fit abandonner le sous-nitrate pour le carbonate.

L'emploi de ce dernier sel devait offrir plus de sécurité (Boas-Mathieu). Cependant, dès 1910, Chassevant observait que le carbonate de Bismuth pouvait être lui aussi nocif. Le carbonate est susceptible de se transformer dans un milieu acide (sténose pylorique et ulcus) en un chlorure de bismuth soluble et par conséquent absorbable et dangereux.

Chassevant proposait de s'adresser au sulfure de bismuth ou de donner du sous-nitrate et peu après une eau sulfureuse pour faire la transformation dans le tube digestif.

On a proposé aussi le *bismuthose* (association de bismuth et d'albumine) l'*oxyde de bismuth*, si bien qu'aujourd'hui non seulement on n'emploie peu le sous-nitrate pour la radioscopie et le carbonate mais pour des raisons aussi économiques les sels de baryte et principalement le carbonate.

Danger du bismuth dans ses applications externes.

I. *Pansements aux sels de bismuth.* — Le bismuth est beaucoup plus toxique en application externe que par voie interne, non pas sur une peau saine, mais en applications sur les plaies.

En 1882 Kocher qui le premier avait préconisé le bismuth dans le pansement des plaies accidentelles ou opératoires ne tarde pas à observer des cas d'intoxication.

Il signale quatre observations. Chez un enfant qu'il a opéré d'une arthrite fongueuse du genou et à qui il a fait une ouverture de l'articulation, il panse au sous-nitrate de bismuth, met un drain qu'il remplace le lendemain par un crayon ; huit jours après il note des phénomènes d'intoxication qui se traduisent par des modifications urinaires (précipité brun noirâtre) puis la semaine suivante soit quatre semaines après l'application de bismuth par une légère albuminurie avec cylindres épithéliaux.

Chez un autre enfant, c'est quelques jours après qu'il trouve dans l'urine des éléments épithéliaux et des cylindres. Chez un autre une stomatite, etc. Ces troubles sont retrouvés et observés par Petersen, Dalché, Gaucher et Bailly qui voulant traiter des plaies par des pansements au bismuth observèrent des accidents à la suite de pansements des pustules d'ectyma ou d'ulcères variqueux. Dans le cas de Dalché notamment qui traitait *une brûlure* par des pansements au sous-nitrate de bismuth, il vit apparaître un liseré gingival, de la stomatite avec même sphacèle du voile du palais, de la diarrhée, des vomissements, et de l'albuminurie.

Il n'est pas jusqu'à l'airol et au dermatol qui n'aient été incriminés comme pouvant produire des intoxications non pas dans l'observation de Renault (1906) qui d'après les recherches postérieures de Lafay montra que

l'intoxication était due à l'oxycyanure mais dans certains faits rapportés par Weismuller (1891) et Stockel (1900). Ces cas cependant n'ont pas été fréquemment observés en France. Les accidents du bismuth allaient être de nouveau à l'ordre du jour lors du triomphe de l'utilisation des pâtes de Beck.

Intoxications par les pâtes de Beck. — Le grand succès qu'obtinent d'abord les chirurgiens en employant les pâtes de Beck fit qu'on en généralisa l'utilisation dans les fistules osseuses — on comprend aussi que des cas d'intoxications fréquentes furent observées même avec des doses inférieures à 100 grammes de bismuth, doses prétendues sans danger par Beck.

Don, en Angleterre, David, Kauffman, Eggenberger en Allemagne, Baccus en Amérique, de Fourmestiaux, Dujarier, Van Haecke etc., en France, Marique en Belgique montrèrent la fréquence des accidents toxiques analogues à ceux qu'on avait observés dans les pansements bismuthés et à ceux produits par l'administration du bismuth par voie interne.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'ATTEINTE DU REIN DANS LES INTOXICATIONS BISMUTHIQUES

En 1887 MM. Dalché et Villejean écrivaient déjà que depuis qu'en chirurgie on emploie le sous-nitrate de bismuth comme antiseptique on trouvait dans la littérature médicale des observations où étaient signalés des accidents de néphrite, entérite, stomatite avec coloration des gencives et pouvant devenir gangréneuse, accidents imputables à une intoxication par ce sel.

En 1910 lors de l'utilisation de la pâte de Beck, les chirurgiens constatent que si la méthode est simple et efficace, elle n'est pas à l'abri de tout danger et qu'il faut avant de l'employer, s'assurer de l'état du foie et *des reins* du malade (Marique).

Il ne nous est pas encore permis d'apprécier la valeur de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis, mais il nous est, semble-t-il, important comme pour le traitement à l'arsenobenzol et comme pour le traitement mercuriel, de suivre et surveiller les urines systématiquement au cours du traitement. Dans les observations publiées par MM. Milian et Perin, dans le travail d'Azoulay, dans les observations rapportées par Fournier et Guénot, les lésions rénales paraissent exceptionnelles. A la Société française de dermatologie

et Syphiligraphie plusieurs auteurs en ont néanmoins signalé verbalement quelques cas isolés observés par eux.

Le retentissement sur le rein des intoxications bismuthiques n'est pas une rareté et on observe TOUTES LES VARIÉTÉS depuis l'albuminurie simple, la cylindrurie jusqu'à l'urémie et mort par anurie.

C'est dans le cadre des intoxications bismuthées par applications externes que l'on trouve le plus grand nombre de documents concernant le retentissement sur le rein (Kocher, Dalché, Eggenberger, Peuret, De Fourmestaux, Par le Trepol. Obs. Paul Blum.

Il résulte de toutes ces observations cliniques que l'intoxication bismuthique est liée plus généralement à une atteinte des voies digestives. Dans le cas de Kocher il y a liseré gingival et néphrite. Dans le cas de Dalché stomatite, ulcération de la muqueuse buccale, liseré gingival et albuminurie. Dans le cas d'Eggenberger on signale une stomatite analogue à la stomatite mercurielle avec au niveau des gencives et des lèvres un dépôt noirâtre avec par places des ulcérations. Dans l'observation de de Fourmestaux un peu de gingivite seulement et une langue saburrale.

Dans l'observation de Peuret un liseré violacé au niveau du rebord gingival. Dans l'observation de Paul Blum une stomatite intense.

Dans presque tous les cas il y a ainsi une atteinte de la bouche qui précède la stomatite proprement dite et la néphrite.

Le liseré gingival, le tatouage de la muqueuse buccale

et celui bien particulier de la langue ne constituent pas à notre avis une forme d'intoxication bismuthique.

L'intoxication commence seulement avec le début de la stomatite, augmente avec les ulcérations et c'est à cette période qu'apparaît généralement l'atteinte rénale.

Des observations qu'il nous a été donné de parcourir sur des cas de troubles rénaux au cours d'intoxication par le bismuth, il se dégage un *fait* intéressant *au point de vue* clinique, c'est que l'ALBUMINURIE N'EST PAS LA SEULE TRADUCTION symptomatique de l'atteinte rénale.

Nous ne tiendrons pas compte de l'élimination normale du bismuth par les urines qui peut être recherché cliniquement par la *méthode d'Aubry*.

Il ne faut pas non plus tenir compte des fausses hématuries comme celles publiées par MM. Milian et Perin, par MM. Fournier et Guénou et qui sont dues à une élimination du bismuth métallique.

Nous nous demandons même si la grande élimination de bismuth par le rein n'est pas au contraire un symptôme indiquant l'excellente valeur fonctionnelle de cet organe.

Dans les cas que nous signalons en effet les différentes épreuves portant sur la valeur fonctionnelle du rein ont montré que cet organe fonctionnait normalement. L'insuffisance rénale au cours de l'intoxication bismuthique peut se traduire cliniquement par des SYMPTÔMES VARIÉS. Presque exceptionnellement primitifs, ils sont en général secondaires à des *manifestations stomatiques* ou *intestinales*, survenant de la 3^e à la 4^e semaine après le début de l'intoxication bismuthique.

L'atteinte rénale peut se traduire par des troubles de gravité croissante et qui sont :

1° Diminution de la quantité des urines.

(Pour Fournier, il y a souvent polyurie et albuminurie légère des malades syphilitiques).

2° Albuminurie.

3° Albuminurie et cylindrurie.

4° Cylindrurie.

5° Phénomènes d'insuffisance rénale : vomissements, crampes, troubles nerveux (obs. Kocher, de Fourmestraux).

6° Formes graves anuriques mortelles (obs. Kerner).

7° Albuminurie coexistant avec des symptômes généraux plus ou moins graves. Forme grave de Gaucher.

On peut même observer des troubles rénaux graves allant jusqu'à l'urémie (obs. de Peuret).

INTOXICATION BISMUTHIQUE EXPERIMENTALE ET SES REPERCUSSIONS RÉNALES

Depuis longtemps la question de la toxicité du bismuth a été étudiée par les auteurs au point de vue expérimental chez les animaux.

En 1852 ORFILA étudie l'action du nitrate neutre de bismuth.

RABUTEAU expérimente le tartrate double de bismuth et de potasse, plus toxique d'après cet auteur que l'émétique d'antimoine.

STEPHANOWICH en 1869 étudie le nitrate de bismuth ammoniacal.

FEDER MEYER en 1879 recherche la toxicité du *citrate de bismuth* ammoniacal. LUCHSINGER, MARTI et HARY en 1883 expérimentent à leur tour l'action physiologique du citrate de bismuth ammoniacal et du citrate double de bismuth et de soude sur le lapin.

STEINFELD et MEYER en 1886 étudie l'action physiologique du tartrate double de Bismuth et de soude sur la grenouilles et sur les mammifères,

En 1887 en France MM. DALCHÉ et VILLEJEAN expérimentent chez le cobaye et chez le chien le sous nitrate de bismuth en injection sous cutanée.

En 1889 DALZER étudie l'action physiologique du

nitrate de bismuth chez le chien, les recherches dit-il en tête de son article *sont indispensables si on veut étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles des sels de bismuth avant de les employer dans le traitement interne de certaines maladies et notamment de la syphilis.*

En 1891 Héret expérimente chez des chiens *l'oxyde de bismuth* en leur injectant sous la peau 20 à 60 centigrammes.

En 1897 Gérard et Daunic reprennent la question et publient à la Société de Biologie le résultat de leurs expériences : ils font ingérer à des lapins du sous nitrate de bismuth qu'ils rendent soluble par une solution lactique faible et ils obtiennent des lésions de néphrite dont nous publions le compte-rendu.

Enfin de 1906 à 1911 à la suite des travaux de Beck sur l'injection dans les trajets fistuleux des pâtes bismuthées, on observa de nombreuses intoxications qui suscitent à nouveau des recherches expérimentales.

En 1910 Van Haecke à Lille sur les conseils du D^r Wertheimer essayait expérimentalement sur des chiens la toxicité des différents sels de bismuth injectés sous forme de pâtes et à des doses qui se rapprochaient de celles employées en chirurgie.

Ces recherches très bien conduites ont porté sur 14 chiens à qui il injectait sous nitrate de bismuth, carbonate, oxyde, hydrate et même dans *un cas* de bismuth métallique pulvérisé qu'il incorporait à des excipients variés (vaseline seule le plus souvent, huile de

vaseline et sur deux chiens *dans un cas* vaseline paraffinée et dans l'autre eau seule).

Enfin en 1921, MM. SAZENAG et LEVADITI mettant en honneur l'action des dérivés du bismuth sur la syphilis, sont appelés à constater chez l'animal, le lapin en particulier l'action plus ou moins toxique de telle ou telle préparation.

Le citrate de bismuth ammoniacal par voie sous cutanée est plus toxique pour le lapin que le tartro-bismuthate. La dose de 50 milligrammes par kilogramme tue le lapin en trois à quatre jours.

Le sous gallate de bismuth dissous dans la soude normale est particulièrement toxique pour l'animal.

Un lapin reçoit 50 milligrammes par kilogramme meurt en deux jours, un autre en cinq jours.

Un autre reçoit 25 milligrammes par kilo meurt en huit jours.

Les auteurs n'ont malheureusement pas publié les indications anatomo pathologiques qu'ils ont observées chez les animaux morts intoxiqués et il eut été intéressant au point de vue qui nous occupe de connaître l'état du rein de ces animaux.

Quoi qu'il en soit, il est incontestable que les préparations bismuthiques employées expérimentalement sont toxiques dans certaines conditions et suivant le composé employé.

Sels solubles et sels insolubles sont en réalité confondus dans l'expérimentation car il paraît probable que le sel insoluble devient toxique à la suite de circonstances physiologiques qui favorisent sa solubilité.

Manifestations cliniques traduisant l'intoxication expérimentale.

I. — *Les troubles nerveux sont souvent indiqués :* vertiges, tremblement des membres, exagération considérable de la sensibilité avec incoordination des mouvements (Feder Meyer).

Steinfeld et Meyer étudiant l'action physiologique du tartrate double de bismuth et de sodium avaient noté que chez la grenouille le sel déterminait à la dose de 6 à 25 milligrammes, une exagération considérable du pouvoir excito-moteur avec accès de contractures pouvant se répéter à intervalles réguliers jusqu'au troisième jour.

Sur les mammifères, ils notaient l'action spéciale sur le système nerveux : Ils observaient 2 phases.

Une première : exagération considérable du pouvoir excito-moteur, convulsions périodiques, vomissements, respiration tumultueuse.

Une deuxième : phénomènes de paralysie motrice d'origine centrale.

II. — *Les accidents de l'appareil digestif* consistent chez l'homme et chez les animaux : stomatite plus ou moins intense, avec ou sans plaques dyphtéroïdes (Balzer) diarrhée, ténesme rectal (Dalché et Villejean) rectite, selles sanguinolentes symptomatiques d'ulcérations intestinales,

III. — *Des troubles rénaux* se traduisant cliniquement par de l'albuminurie, de la cylindrurie et dans

quelques cas même par une hématurie. Ils sont fréquemment observés : stomatite, entérite, albuminurie paraissent les accidents dominants des intoxications bismuthiques. Nous n'insisterons pas sur les troubles cardio-vasculaires observés : abaissement de la pression artérielle (Lachsingen, Steinfeld) ralentissement de la respiration, paralysie cardiaque, pour nous attacher au point de vue rénal que nous poursuivons.

LA NÉPHRITE ÉPITHÉLIALE EXPÉRIMENTALE a été réalisée dans son ensemble par Gérard et Daunic 1897 dans leurs expériences sur le lapin (ingestion de sous nitrate de bismuth en présence d'une solution lactique faible).

MM. Dalché et Villejean en 1887 avaient eux aussi observé que fréquemment l'urine des chiens injectés contenait de l'albuminurie en quantité variable, des éléments épithéliaux et des cylindres, indice d'un certain degré de néphrite.

Dans les recherches expérimentales de Vanhaecke sur les pâtes bismuthées nous trouvons que sur 10 chiens injectés, la moitié au moins présentent des troubles graves rénaux, coexistant d'ailleurs tous et nous reviendrons sur ce point, avec des phénomènes buccaux et intestinaux.

Le retentissement sur le rein de l'intoxication bismuthique observé dans quelques cas cliniques, paraît être indiscutable dans l'intoxication bismuthique expérimentale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Néphrite bismuthique clinique.

Il n'y a heureusement à l'heure actuelle aucun cas publié de mort par les injections de sels de bismuth dans le traitement de la syphilis, à notre connaissance du moins et par là nous ne pourrions fournir aucun protocole d'autopsie concernant les lésions rénales.

L'anatomie pathologique du rein dans les intoxications par le bismuth figure dans l'observation publiée par Eggenberger en 1908 *in Centralblatt für Chirurgie*. Chez un enfant de 7 ans à qui on avait injecté pour abcès pottique 30 grammes de pâte de Beck n° 1, on vit apparaître des troubles graves d'intoxication et le malade succombe en six semaines.

A l'autopsie outre des petites hémorragies punctiformes de la muqueuse stomacale, de la rougeur et de la tuméfaction de l'intestin grêle et des ulcérations de la valvule de Bauhin, on notait des lésions rénales : Nombreux cylindres dans les tubuli contorti et desquamation au niveau de quelques tubes droits.

Mayser en 1892 dans un travail d'ensemble publié à Fribourg en Brisgau avait publié des lésions rénales. Mais il ne nous a pas été possible de pouvoir nous reporter à cet ouvrage.

Les lésions macroscopiques des reins observés ont varié suivant les cas.

On trouve souvent les reins un peu gris d'aspect se traduisant anatomiquement par des lésions de néphrite aiguë épithéliale.

A la cylindrurie observée sur le vivant, correspond la présence de cylindres urinaires au niveau des tubes droits. Les tubes contournés sont souvent lésés et présentent une desquamation épithéliale. A l'intérieur de nombreux cylindres.

Dans les cas publiés d'autopsie, par suite de mort par intoxication bismuthique, les glomérules présentent des lésions variables, légères ou même de la dégénérescence graisseuse, comme dans les graves intoxications d'origine métallique.

La nature même des lésions est bien étudiée par l'anatomie pathologique expérimentale.

Il serait facile de procéder à des expériences avec les sels de bismuth actuellement employés dans le traitement de la syphilis et de montrer leur nocivité rénale.

Le bismuth peut être toxique dans certaines conditions de solubilité. C'est le bismuth lui-même qui est en cause et les manifestations les plus fréquentes sont la stomatite, l'entérite et l'albuminurie ce dont il n'y a pas lieu de s'étonner, puisqu'ils correspondent aux troubles observés ordinairement en clinique « depuis qu'on utilise le bismuth comme antiseptique » (Brun thèse d'agrégation).

NÉPHRITE BISMUTHIQUE EXPÉRIMENTALE

Pisenti donne avec de nombreux détails l'étude des lésions rénales. Pour lui l'action du bismuth est comparable à celle du phosphore sur le rein : il peut déterminer non seulement une dégénérescence graisseuse, mais même une véritable nécrose de l'épithélium renal.

Les lésions qu'il a observées coïncident habituellement avec des lésions du tube gastro-intestinal et même avec des lésions cardiaques et hépatiques.

Pour Lubinski, Lebedeff, Stefanowitch et Feder Meyer les lésions observées étaient des lésions de dégénérescence graisseuse au niveau des tubes rénaux.

D'après Pisenti, l'atteinte serait plus profonde et plus grave, elle dépendrait de la quantité injectée et de la durée de l'expérience. Les altérations observées domineraient au niveau des reins.

Van Haecke observa que :

Les lésions histologiques constatées au niveau des reins sont variables suivant la gravité et la durée de l'intoxication. Tout au début on note dans quelques tubes un faible degré de cytolyse caractérisée par un aspect clair dans la région basale des cellules.

A un degré plus avancé l'intoxication par la pâte de Beck provoque une dégénérescence graisseuse dans un grand nombre de tubes contournés, avec fonte des

cellules épithéliales. Les tubes droits sont remplis par des masses homogènes qui prennent uniformément les colorants et représentent vraisemblablement les cylindres urinaires. Les glomérules qui présentent parfois des lésions de dégénérescence graisseuse, sont congestionnés ; les interstices de la coupe sont bourrés d'hématies. En résumé les reins présentent de la néphrite épithéliale avec dégénérescence graisseuse :

Gérard et Daunic signalent 2 expériences sur le lapin, toutes deux très concluantes :

Sur un premier lapin de 1420 grammes ils font absorber chaque jour par voie stomacale avec une sonde 1 gramme de sous nitrate de bismuth *calcaire* en suspension dans 30 centimètres cubes de solution aqueuse d'acide lactique à 2 %.

Le traitement est continué pendant dix jours ; l'animal ne présente aucun phénomène particulier.

Au bout de ce temps on substitue au sous nitrate de bismuth renfermant du carbonate de chaux, du sous nitrate de bismuth pur.

Au cinquième jour de ce nouveau traitement on aperçoit au niveau du rebord gingival une petite plaque blanche piriforme indiquant une tendance à l'ulcération.

On continue l'administration du sous-nitrate de bismuth pur mis en suspension dans l'acide lactique à 2 %.

La gingivite ne semble pas augmenter mais les urines du lapin renferment de l'albumine.

Au vingtième jour de ce traitement l'animal présente des signes de cachexie, amaigrissement, anorexie, chute des poils.

On le sacrifie et à l'autopsie on trouve les 2 reins lésés.

Macroscopiquement ils sont très augmentés de volume, leur coloration est d'un blanc grisâtre.

A la coupe la substance corticale paraît tuméfiée et présente une coloration blanchâtre avec stéatose au début.

Histologiquement on trouve des altérations considérables de l'épithélium et les glomérules sont congestionnés sans lésion de la capsule de Bowmann.

Les cellules épithéliales des tubes contournés sont altérées à des degrés différents.

Tantôt on observe une tuméfaction trouble avec exsudation de boules colloïdes, tantôt la néphrite est plus avancée, les boules colloïdes ont été éliminées : on est en présence alors d'un épithélium déchiqueté, abrasé.

Certaines de ces cellules portent la signature de leur déchéance, c'est-à-dire de l'infiltration par la graisse.

Enfin en d'autres points, l'épithélium a complètement disparu.

Les vaisseaux du rein ne présentent pas d'altérations.

Le tissu conjonctif n'a pas proliféré.

Si nous comparons les lésions des autres viscères, elles sont moins importantes. Cœur, poumon, abdomen, rien d'anormal. Le foie n'est pas augmenté de volume mais blanc, donnant l'impression à la coupe, d'une dégénérescence amyloïde qui n'existe pas; il y a seulement un léger degré de stéatose.

La muqueuse intestinale ne présente pas d'ulcéra-

tion, mais il y a une infiltration noire de sulfure de bismuth.

L'expérience de Gérard et Daunic sur un 2^e lapin est également concluante à cet égard.

Les auteurs font absorber chaque jour par la voie stomacale 1 gramme de sous-nitrate de bismuth pur mis en suspension dans 30 centimètres cubes d'eau distillée. Pendant les huit jours qui suivent cette absorption l'animal se porte bien. Les jours suivants ils donnent le sous-nitrate de bismuth dans la solution lactique à 2 ‰.

Au bout de quatre jours les urines du lapin commencent à renfermer de l'albumine dont la proportion trouvée va en augmentant. Dans le dépôt on ne tarde pas à apercevoir des cylindres granuleux, indice de néphrite. L'animal meurt par accident le vingt-cinquième jour.

A l'autopsie on retrouve les mêmes lésions du rein que celles observées chez le premier lapin.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des lésions rénales au cours des intoxications bismuthiques est facile.

Il faut examiner soigneusement les malades avant de leur faire subir un traitement bismuthique quel qu'il soit et surveiller avant toute chose l'état du foie et l'état du rein.

Au cours du traitement, qu'il s'agisse de traitement d'affection gastro-intestinale par les sels de bismuth ou de pansement externe ou d'injection de pâtes bismuthées, ou enfin de traitement de la syphilis par les sels de bismuth, on fera un examen des urines avant chaque traitement.

Les urines peuvent être noires sans contenir ni albumine, ni sang; il faut faire un examen chimique et microscopique.

On pourra à cet égard rechercher le bismuth dans les urines suivant le procédé indiqué par Aubry.

Procédé de Léger à la cinchonine modifié et remplacé par le réactif suivant :

Sulfate de quinine.	1 grammes
K I.	2 —
Eau distillée Q. S. par	100 cc.

On évapore à sec l'urine et on calcine jusqu'à obtention de cendres blanches. On reprend le résidu par

quelques centimètres cubes d'eau bouillante additionnés d' NO^3H . Cette solution est ensuite filtrée et traitée par le réactif.

Les essais calorimétriques pour le dosage ne lui ont pas donné grands résultats.

2° La recherche de l'albumine sera indépendante de la présence ou de l'absence de bismuth. On la dosera et on recherchera les cylindres.

3° L'étude des cylindres et de leur forme sera faite.

4° S'il y a albuminurie, on étudiera l'état du rein en recherchant l'élimination par l'épreuve au bleu de méthylène ou à la phénolsulformophtaléine de façon à se rendre compte de l'état fonctionnel du rein.

On constate qu'il y a néphrite : dépend-t-elle ou non de l'intoxication bismuthique ? L'arrêt de la médication bismuthique en fera seule le diagnostic.

Il faut craindre néanmoins que dans certains états de débilité rénale, le bismuth ait pu déclancher un trouble fonctionnel plus marqué.

Pronostic. — Le pronostic ne sera pas grave si on a le soin de surveiller les urines quotidiennement et d'arrêter la médication.

Dans les cas graves, la constante d'Ambard, la recherche de l'urée dans le sang, l'examen des cylindres auront une valeur pronostique.

PATHOGENIE

Dans l'histoire des intoxications bismuthiques, le bismuth lui-même est incriminé surtout dans l'utilisation par voie externe ou par la méthode de Beck.

Les accidents dans l'administration par la voie interne (thérapeutique et radioscopie gastro-intestinale se traduisent peu par des symptômes rénaux).

Les manifestations cliniques qui la traduisent sont des phénomènes toxiques avec cyanose pour lesquels on a invoqué l'action des nitrites résultant de la réduction du nitrate de bismuth dans l'intestin par des microbes.

Le chlorure de bismuth produit par la transformation du carbonate de bismuth est aussi dangereuse (Chassevant) l'on se demande si l'élément bismuth n'est pas à incriminer dans ces faits.

L'atteinte rénale est par contre indiscutable dans les cas d'intoxication par usage externe de poudre bismuthée pour les plaies ou dans l'usage des pâtes bismuthées de Beck pour les trajets fistuleux.

C'est l'élément métal qui est à incriminer dans la pathogénie des lésions. On admet que le bismuth devient toxique parce qu'il se transforme en sel soluble : sous-nitrate, carbonate, citrate, hydrate, sous-gallate iodogallate deviennent dangereux parce que dès qu'ils sont en contact avec un milieu alcalin et albumineux,

ils se transforment en *albuminate de bismuth* soluble qui est facilement absorbé. L'intoxication dépend donc de la quantité, de la durée d'application et de l'étendue de la surface résorbante. Le degré d'intoxication dépendra de l'état du foie et du rein.

Cependant à notre avis puisque tous les cas de lésions rénales observées l'ont été aussi consécutivement à des lésions buccales ou gastro-intestinales, nous nous demandons si l'albuminurie et la cylindrurie sont des lésions bismuthiques proprement dites ou s'il ne s'agirait pas de lésions rénales secondaires à des lésions ulcéreuses de la bouche et de l'intestin.

TRAITEMENT

Prophylactique.

Il faut surveiller l'urine des syphilitiques en traitement : examen régulier avant chaque piqure, et à plus forte raison lorsqu'on se trouve en présence de phénomènes stomatiques, en particulier dès le liseré. A notre avis il est prudent d'interrompre le traitement dès que la stomatite s'aggrave et devient une stomatite ulcéreuse.

Thérapeutique.

Il faut mettre les malades au régime lacté, prescrire un régime avec un diurétique (lactose, par exemple) et surveiller les urines au double point de vue.

1° Albumine.

2° Cylindrurie.

Dans les cas graves, il faudra recourir à l'étude de la fonction rénale, rechercher l'azotémie par le dosage de l'urée dans le sang et dans certains cas pratiquer une constante d'Ambard en vue du traitement.

Le traitement bismuthique sera interrompu, non seulement, tant que l'albumine persiste, mais même s'il y a des cylindres épithéliaux dans l'urine.

Contre-indications du traitement.

L'albumine, l'état de débilité rénale nous paraissent des contre-indications générales au traitement par les nouvelles méthodes.

Nous croyons enfin qu'il est nécessaire de connaître l'existence de ces néphrites bismuthiques pour qu'on redouble de vigilance surtout si la médication bismuthique tend à se généraliser comme elle paraît le faire actuellement,

OBSERVATIONS

Observations cliniques.

OBS. I. — Dans l'observation de KERNER (1) en 1829, il s'agit d'un homme qui prend un jour par mégarde un mélange de 8 grammes de magistère de bismuth et la même quantité de bitartrate de potasse. Il est pris rapidement, avec une sensation de brûlure à la gorge, de vomissements, de diarrhée, de refroidissement des extrémités, accompagnée de pâleur de la face et de petitesse du pouls. Les jours suivants, on constate une saveur métallique opiniâtre, de la stomatite, des œdèmes, de l'anurie, du délire. La mort survient le 9^e jour. A l'autopsie, on trouve des lésions gangréneuses tout le long du tube digestif.

Diverses explications ont été données, qui ne peuvent être que des hypothèses, en l'absence de tout examen chimique : empoisonnement par l'arsenic, par le mercure, ou encore par un tartrate double de potasse et de bismuth.

OBS. II (KOCHER) (2). — Marie L..., atteinte d'une arthrite fongueuse du genou droit, opérée le 21 mars 1882. Ouverture large et grattage de l'articulation. Pansement au sous-nitrate de bismuth. Drain, remplacé le lendemain par un bâton de bismuth.

Vingt jours après l'opération : précipité brun noirâtre dans l'urine.

(1) Kerner. Geschichte einer todlichen Vergiftung durch basisches salpeter samers Wismuth. Heidelb. Klin ann., 1829, 5348.

(2) Kocher. Sammlung Klin. Vortrage, 1882, n° 224.

Huit jours après : légère albuminurie avec présence de cylindres épithéliaux. Bismuth dans l'urine desséchée et calcinée.

La semaine suivante liseré gingival.

On cesse le bismuth : le liseré et la néphrite diminuent.

Guérison complète dans la suite.

Obs. III. — Enfant réséquée de l'épaule.

Pansement ou sous-nitrate de bismuth.

Quelques jours après, urines noirâtres. Eléments épithéliaux et cylindres. Pas d'albumine. Bismuth en faible quantité dans l'urine.

A l'autopsie, on trouve outre des lésions complexes, une pigmentation noirâtre de tout le tractus intestinal.

Obs. IV (DALCHÉ). — Une femme atteinte de brûlures très étendues et pansée depuis le 26 septembre avec du sous-nitrate de bismuth, se plaint le 11 octobre d'un léger mal de gorge accompagné de dysphagie et de nasonnement.

Sur la face inférieure du voile du palais, sur la luette et les amygdales, on constate la présence de fausses membranes blanches et peu adhérentes. La muqueuse buccale présente une coloration noirâtre. Il existe un liseré gingival. Il se fait plusieurs poussées de plaques noirâtres et d'ulcérations sur les différentes parties de la muqueuse buccale.

On observe même un véritable sphacèle du voile du palais.

Il survient bientôt de la diarrhée et des vomissements, puis de l'albuminurie.

Le bismuth employé pour le pansement est analysé et

(1) Dalché. *Annales d'Hygiène*, 1883.

reconnu absolument pur. On trouve du bismuth dans les matières fécales et les urines de la malade.

La diarrhée et les vomissements cessent au bout de cinq à six jours.

Vers le 5 novembre, les accidents rétrocedent le 1^{er} décembre, la malade ne conserve plus que des taches sur la muqueuse et un liseré gingival noirâtre.

OBS. V. — EGGENBERGER injecte à un enfant de 7 ans pour un abcès pottique 38 grammes de pâte de Beck n° 1.

Au bout de six semaines, l'appétit devient mauvais, des vomissements apparaissent avec un pouls de 120 à 130. Il existe une stomatite analogue à la stomatite mercurielle : on voit, au niveau des gencives et des lèvres un dépôt brun noirâtre avec par places des ulcérations.

Malgré une ouverture large de l'abcès, avec un nettoyage soigné, les phénomènes d'intoxication s'aggravent. Il se produit des phénomènes nerveux : nystagmus, trismus, crampes toniques et cloniques. La respiration devient stertoreuse, rapide, le visage cyanotique et quelques jours après le nettoyage de l'abcès, le malade meurt.

L'autopsie révèle une hyperémie des centres nerveux. Du côté du tube digestif on note de petites hémorragies punctiformes de la muqueuse stomacale : de la rougeur et de la tuméfaction de l'intestin grêle ; une ulcération de la valvule de Bauhin ; de l'hyperémie de la muqueuse des côlons. De plus, des lésions rénales avec de nombreux cylindres dans les *tubuli contorti* et de la desquamation au niveau des tubes droits.

(2) Eggenberger. *Centralblatt für Chirurgie*, 31 octobre 1908, n° 44, p. 1309.

OBS. VI (de FOURMESTRAUX) (1). — Il s'agit d'une jeune femme de 23 ans, présentant une coxalgie depuis quatre ans, avec fistule dans le triangle de Scarpa en-dedans des vaisseaux. M. de Fourmestraux lui fait une injection de 80 grammes de mélange n° 1 de Beck (à 33 %), soit un peu plus de 20 grammes de sous-nitrate de bismuth. Il constate le soir des crampes dans les jambes, une diminution des urines avec présence d'albumine et pouls accéléré à 120. Température 38°. Le lendemain l'état est le même avec un peu de gingivite et une langue saburrale. Se souvenant des accidents signalés, il débride la fistule et enlève avec une petite curette utérine la plus grande partie du mélange bismuthé.

Les accidents diminuent puis disparaissent.

Il est possible d'après l'auteur d'expliquer ces accidents par l'état du rein.

OBS. VII (PEURET). — M^{me} F. A..., âgée de 56 ans.

Cette malade présente une ostéite tuberculeuse du fémur gauche qui s'est révélée en août 1914 après un violent traumatisme.

Un abcès froid situé à la face externe de la cuisse est ponctionné à deux reprises en décembre 1914.

En janvier 1915, on lui fait dans un hôpital parisien, un gratage du fémur.

La plaie opératoire située à la face externe de la cuisse se fistulise et continue à suppurer.

En novembre 1915, une fistule s'ouvre au niveau de la fesse gauche, puis en février 1916 une seconde fistule paraît au

(1) De Fourmestraux. Comm. Société de l'Internat, décembre 1909.

niveau de la vulve à la partie supérieure du sillon nympho-labial.

La suppuration est assez abondante.

L'état général est excellent, pas d'élévation thermique le soir, mais la malade est alitée depuis janvier 1915.

L'examen local pratiqué le 2 juillet 1916 à l'Hôpital Broca montre que les deux fistules crurale et fessière communiquent largement. La fistule nympho-labiale ne semble pas correspondre avec le foyer d'ostéite, car une solution aqueuse iodo-iodurée injectée par la fistule crurale ressort par la fistule fessière, mais non par la fistule vulvaire.

Après un examen complet de la malade, un examen radiographique, une analyse d'urines constatant le bon fonctionnement des reins (taux normal d'urée, pas de traces d'albumine) on institue le traitement par la pâte de Beck.

La pâte employée au début est une pâte faible (pour tâter le terrain) de la formule suivante.

Sous nitrate de bismuth. . . . 20 grammes

Vaseline stérilisée. . . . 80 grammes

Les injections sont faites par l'orifice crural et poussées jusqu'à ce que la pâte apparaisse à l'orifice fessier.

La quantité de pâte nécessaire pour combler le trajet est de 15 grammes environ soit 3 grammes de sous nitrate de bismuth.

On ne fait pas d'injection dans la fistule vulvaire, ne sachant pas où elle aboutirait et surtout par crainte d'infection.

Chaque injection est précédée.

De l'examen des urines (recherche de l'albumine).

De l'examen de la bouche.

De l'examen des selles ou d'un interrogatoire à ce sujet.

Six injections sont faites aux dates suivantes : 27 juillet, 10 août, 20 août, 2 septembre, 21 septembre, 1^{er} octobre 1916, et une septième injection le samedi 14 octobre 1916 après les mêmes examens et avec les mêmes précautions que précédemment.

A ce moment, la suppuration a très notablement diminué, la malade commence à se lever (elle ne s'était pas levée depuis 18 mois).

L'appétit est excellent. Les selles sont normales ; la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures est de 1.000 à 1.250 grammes en moyenne.

C'est à la suite de cette septième injection que se déclare une intoxication aiguë qui, en onze jours, emporta la malade.

Nous relatons ci-dessous la marche de l'intoxication.

Le samedi 15 (1^{er} jour). — Au matin, on constate qu'une faible quantité de pâte bismuthée est venue sourdre par l'orifice nympho-labial (fait qui ne s'était jamais produit).

Le soir vers 2 heures la malade est prise d'un violent mal de tête accompagné de douleurs vives au niveau de l'épaule gauche et de la région lombaire.

Vers 4 heures apparaissent des nausées ; à 6 heures, se produit un vomissement bilieux abondant.

Le lundi 16 (2^e jour). — Etat stationnaire. Les nausées se reproduisent. La céphalée et les douleurs sont continues.

La malade n'a émis dans la journée que 200 grammes d'urines très foncées.

Le mardi 17 (3^e jour). — On ordonne un purgatif salin (40 grammes de sulfate de soude) et 2 grammes de théobromine.

On fait à la seringue un lavage à l'eau chaude des trajets fistuleux afin d'enlever complètement la pâte. On en retire un peu. Un nettoyage des trajets à la curette en ramène une quantité un peu plus grande, mais cependant peu considérable. Les plaies ont bon aspect.

Les urines de la veille, conservées dans un vase de porcelaine, ont laissé se déposer une légère couche de poussière noire. Ces urines contiennent 12 grammes d'albumine par litre (dosage par pesée).

Les selles sont légèrement colorées en noir.

Présence d'un peu d'œdème avec cyanose des extrémités.

Apyrécie absolue.

L'examen de la cavité bucco-pharyngée permet de déceler un liséré violacé au niveau du rebord gingival, au niveau des incisives médianes.

On donne des lavages de bouche au chlorate de potasse. L'haleine n'est pas fétide.

Le mercredi 18 (4^e jour). — L'état général n'a pas varié. La céphalée a disparu. Les nausées sont moins fréquentes.

La quantité d'urine émise depuis la veille malgré la théobromine est insignifiante.

L'analyse des 100 centimètres cubes recueillis dans ce temps décèle 10 grammes d'albumine par litre.

On note de la dyspnée légère.

Du côté du cœur, légère arythmie.

Localement on observe sur la face externe de la cuisse un placard rouge vif, chaud au toucher qui paraît être un placard lymphangitique.

On fait un enveloppement alcoolisé chaud.

L'œdème a dépassé les malléoles et envahi la jambe gauche.

Les deux pieds sont cyanosés légèrement.

Le jeudi 19 (5^e jour). — Même état général, mais faciès plombé.

Le liseré gingival est même marqué. La salivation est assez abondante.

L'urine de vingt-quatre heures (200 grammes) contient 11 grammes d'albumine par litre.

Localement le placard lymphangitique s'est étendu : il a envahi toute la cuisse, le tiers supérieur de la jambe gauche, la fesse gauche et remonte jusqu'à la ligne lombaire.

On continue le pansement humide.

Le vendredi 20 (6^e jour). — La malade entre à l'hôpital Broca, les symptômes d'intoxication sont plus nets.

Au niveau de la bouche ; le liseré gingival n'a pas augmenté, mais sur le bord gauche de la langue est apparue une ulcération rouge de la dimension d'une lentille.

La salivation est abondante.

L'haleine fétide.

L'arythmie est très prononcée.

La quantité d'urine émise en vingt-quatre heures est de 150 grammes, elle contient 13 grammes d'albumine par litre.

Le placard lymphangitique remonte jusqu'à l'épaule.

La température est 37°9 le matin, 37°8 le soir.

Le samedi 21 (7^e jour). — Le placard lymphangitique présente à sa surface des bulles remplies de liquide citrin et à sa périphérie un bourrelet que M. le professeur Pozzi considère comme érysipélateux.

Les urines de vingt-quatre heures se chiffrent par 150 grammes avec 13 grammes d'albumine par litre.

On évacue la malade sur l'hôpital du Bastion 29 (Service du Dr Papillon).

25 octobre (11^e jour). — La malade a succombé dans l'urémie, l'affection étant restée complètement apyrétique.

OBSERVATION VIII

(due à l'obligeance du Dr PAUL BLUM).

M^{me} S. H..., 34 ans, vient consulter à l'Hôtel-Dieu, le 6 décembre 1921, pour une angine spécifique secondaire.

L'examen montre des plaques muqueuses vulvaires, une laryngite spécifique, de la poli-adénopathie cervicale, et des ganglions inguinaux. La recherche des tréponèmes à l'ultra-microscope au niveau des lésions vulvaires est positive.

Le début de la syphilis remonte au mois d'août 1921. Début par une angine avec amygdalite gauche et grosse adénopathie cervicale gauche (accident primitif).

Actuellement : Céphalée, alopécie en clairière datant de quatre semaines.

Poussée fébrile (Temp. 38° le matin, 38°4 le soir).

Pas d'albumine dans les urines, ni sucre.

7 décembre. — Nous faisons à la malade une première injection de 3 centimètres cubes de tartrobismuthate de potassium et de sodium (trépol) intramusculaire dans la fesse.

La température, le soir est de 37°5, le lendemain matin 37°5, le soir 38°.

Le 9 décembre, 37°8.

La malade accuse une douleur vague dans la fesse. On n'observe ni liseré, ni entérite. Diminution de l'ulcération vulvaire.

Le 12 décembre, 2^e piqûre de 3 centimètres cubes à la suite de laquelle les plaques muqueuses ont disparu.

Le 16 décembre. — 3^e piqûre.

Le 20 décembre. — 4^e piqûre. A ce moment apparaît un liseré gingival à la racine des incisives, liseré bleuté visible également à leur face postérieure.

Le 23 décembre. — 5^e piqûre.

Le 27 décembre 1921, à la suite de la 5^e piqûre, le liseré bleu ardoise à la sertissure de l'incisive médiane a augmenté.

Il n'y a ni stomatite, ni salivation.

Du côté de la joue droite, à la face interne, en regard de la dernière grosse molaire, petite tache noirâtre.

Nous faisons une 6^e piqûre de trépol.

Le 1^{er} janvier 1922. — La malade légèrement anémiée a vu la chute de ses cheveux s'arrêter, la céphalée diminuer, la fièvre baissée.

Nous ne faisons que 2 centimètres cubes de trépol (7^e piqûre).

Le 10 janvier. — Sur la langue à la face dorsale est apparue un gris bleu ardoise pigmentant le sommet des papilles. Vus à la loupe, les points noirs sont nettement isolés et plus abondants près du bord marginal droit. 8^e piqûre de 2 centimètres cubes.

Le 13 janvier. — Liseré très net au niveau des incisives médianes. 9^e piqûre de trépol (0,20) de 2 centimètres cubes.

Cette piqûre déclanche une forte stomatite. La langue est tuméfiée. Les dents y marquent leur empreinte et ses bords sont nettement érosés.

L'examen des urines pratiqué par M. Deval chef de laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu montre une albuminurie de 0 gr. 40 et la présence de cylindres granuleux.

Pas de douleurs lombaires. Pas de troubles de l'état général.

La malade est mise au régime lacto végétarien, et nous cessons toute médication bismuthique.

Le 20 janvier, les urines contiennent encore 0 gr. 20 d'albumine et des cylindres granuleux.

Le 24, les urines contiennent 0 gr. 10 d'albumine et des cylindres granuleux.

Le 29, les urines contiennent 0 gr. 08 d'albumine et de rares cylindres granuleux et hyalins.

Le 31, les urines contiennent 0 gr. 08 d'albumine et de rares cylindres granuleux.

Le 20 février, les urines ne contiennent plus d'albumine mais quelques rares cylindres hyalins et de nombreux éléments d'oxalate de chaux.

En mars, la malade est complètement guérie.

Observations expérimentales

EXP. I (Dalché et Villejean). Exposons un résumé de deux expériences pratiquées à un épagneul de 4 ans, et à un chien blanc.

Les auteurs ont fait des injections sous-cutanées d'une solution de nitrate neutre de bismuth.

25 septembre. — Injection de 0 gr. 30 de bismuth.

26 — — — 0 gr. 60 —

27 — — — 0 gr. 90 —

28 — — — 1 gr. 20 —

29 — — — 1 gr. 20 —

30 — — — 1 gr. 80 —

1^{er} octobre. — Injection de 2 gr. 40 de bismuth.

3 octobre. — Injection de 3 grammes de bismuth.

4 — — 3 — —

5 — — 3 — —

7 — — 3 — —

8 — — 3 grammes. Mort.

Au cours de l'intoxication ils ont noté des selles dysentériques et de la stomatite.

A l'autopsie ils ont trouvé des reins volumineux, fortement congestionnés : décortication facile.

Histologiquement : vaisseaux gorgés de globules rouges.

Les cellules épithéliales des *tubuli contorti* n'ont subi aucune dégénérescence.

Dans le voisinage de quelques glomérules s'est formée une prolifération conjonctive simple.

L'analyse clinique du rein a donné :

Poids de l'organe frais, 120 grammes.

Bismuth métallique, 45 milligrammes.

Oxyde de Bi correspondant, 50 milligrammes.

Répartition du métal. Rein : 6 milligr. 1/3 ; pour 15 grammes d'organe glandes salivaires : 6 milligrammes ; foie : 2 milligrammes ; rate : 9 mgr. 5.

Une autre expérience faite sur un chien blanc de 3 ans.

Injections du même composé :

30 septembre. — 0 gr. 90.

1^{er} octobre. — 3 grammes.

4 — 3 —

5 — 3 —

7 — 3 —

8 — 3 —

9 — 2 gr. 10.

10 octobre. — Pas d'injection.

11 — Mort.

Pas d'entérite dysentériforme ; mêmes constatations anatomiques.

Exp. II (Vanhaecke (1). — Chien de 5 kgr. 700. Le 4 novembre 1909, on injecte aseptiquement sous la peau de la région lombaire 2 gr. 50 de sous-nitrate de bismuth (soit 0 gr. 45 par kilogr. d'animal) en suspension dans 10 grammes d'huile de vaseline.

Le 6 novembre. — Œdème et empâtement de la région.

Le 11. — État général moins bon. Poids, 5 kgr. 200.

Le 12. — Dans la bouche apparaissent deux ulcérations situées un peu au-dessous des orifices des canaux de sténose.

Le 15. — Salivation abondante ; les ulcérations se multiplient et s'étendent ; le chien maigrit rapidement.

Le 17, apparaissent des signes de rectite avec diarrhée et selles sanguinolentes.

La bouche est putride.

Le 19. — L'état général est très mauvais. Le chien est atteint de conjonctivite purulente et meurt le lendemain.

Poids, 3 kgr. 600.

A l'autopsie on trouve les lésions suivantes :

Ulcération avec sphacèle de toute la face interne des joues : ulcérations isolées sur les lèvres et le long du bord gingival ; nécrose des bords de la langue. Il n'existe pas de coloration bleuâtre de la muqueuse.

Ulcérations multiples à la surface des replis de la muqueuse gastrique ; hémorragies intestinales.

1. Thèse de Vanhaecke, Lille, 1919, p. 37.

Néphrite aiguë avec congestion des reins. Les urines contiennent de l'albumine, des cylindres et pas de bismuth.

Le contenu de la poche est aseptique et ne contient pas de nitrites.

Exp. III (Vanhaecke (II)). — Chien de 4 kgr. 700. Le 4 novembre 1909, on injecte sous la peau de la région lombaire, 1 gr. 50 de sous-nitrate de bismuth (soit 0,30 par kgr.), en suspension dans 8 grammes de vaseline.

Le 6 novembre, léger œdème de la paroi.

Le 10. — On aperçoit une ulcération au niveau de la lèvre inférieure, sans liseré gingival. État général moins bon. Poids 3 kgr. 800. Voulant précipiter les accidents, on injecte à nouveau 5 grammes de sous-nitrate de bismuth en différents endroits sous la peau.

Le 11. — De nouvelles ulcérations apparaissent sur la face interne des joues et sur les lèvres. La langue est œdématiée (empreintes dentaires).

Le 13. — Conjonctivite purulente : salivation très abondante ; les ulcérations atteignent aux joues l'étendue d'une pièce de 5 francs.

Le chien meurt dans la nuit du 14 au 15. Poids, 3 kgr. 400.

On constate à l'autopsie des ulcérations profondes des joues, des lèvres, des gencives et des bords de la langue. Il s'écoule une goutte de pus à l'orifice du canal de sténose ; suffusions sanguines dans la région fundique de l'estomac ; piqueté circulaire noirâtre du pylore ; ulcération du rectum. L'urine contient de l'albumine très abondante, de nombreux cylindres et quelques hématies.

Exp. IV (Vanhaecke V). — Chien de 6 kgr. 200. Le 4 novembre on injecte au niveau de la région lombaire 18 grammes de pâte de Beck n° II, correspondant à 1 gramme de sous-nitrate de bismuth par kilogramme. La préparation forme sous la peau deux masses arrondies et dures, mobiles sur le plan profond.

Le 16. — Le chien est en très bon état, poids, 6 kgr. 700.

Le 28. — L'animal est souffrant mais ne présente aucun accident du côté des muqueuses. Poids, 6 kilos.

A partir de ce moment l'état général du chien baisse lentement bien qu'il ne présente aucun signe d'intoxication.

Le 15 janvier. — Poids, 5 kilos. Il apparaît des ulcérations au centre des deux joues. Les gencives sont saignantes et ulcérées.

Le 22 janvier. — 4 kgr. 500. Mort.

Autopsie. Les ulcérations au niveau des joues atteignent les dimensions d'une pièce de 10 centimes.

Ulcérations de l'estomac et du jéjuno-iléon. Congestion des reins et néphrite épithéliale.

Exp. V (Vanhaecke VI). — Abscess de fixation. Sous-nitrate de bismuth.

Chien de 3 kgr. 200. Le 13 novembre 1909 on injecte sous la peau de la région lombaire 1 centimètre cube d'essence de térébenthine.

Le 16. — On évacue l'abcès et on injecte dans sa cavité 0,40 de sous-nitrate de bismuth en suspension dans l'huile de vaseline.

Le 20, apparaît sur la joue au niveau des grosses molaires une ulcération jaunâtre des dimensions d'une pièce de 0 fr. 50.

Le 22, l'ulcération s'est étendue. Ulcération symétrique à droite.

Le 26. — Ulcérations très étendues des joues et des lèvres. Poids, 2 kgr. 500.

Le 1^{er} décembre, état général très mauvais. Conjonctivite purulente. Le chien meurt le lendemain. Poids, 2 kilogrammes.

A l'autopsie : Ulcérations et hémorragies de l'estomac et du gros intestin. La muqueuse buccale est creusée d'ulcérations profondes. L'urine contient de l'albumine et des cylindres.

Exp. V (Vanhaecke III). — Chien de 5 kgr. 100. Le 25 février 1910, on injecte sous la peau 12 grammes de pâte de Beck n° 1, correspondant à 0,80 de sous-nitrate de bismuth par kilogramme.

Le 26, légère élévation de température (de 39°2). Température normale du chien en expérience (39°8).

Le 5 mars. — Etat général moins bon. Poids, 4 kgr. 400.

Le 7. — Apparaissent des ulcérations de la muqueuse buccale.

Le 10, les ulcérations sont multiples et très étendues ; salivation, haleine fétide ; les urines contiennent 2 grammes d'albumine par litre. Poids, 3 kgr. 700.

Le chien meurt dans la nuit du 11 au 12. Poids, 3 kgr. 450.

A l'autopsie, on ne trouve pas d'ulcérations de la muqueuse gastro-intestinale.

Exp. VI (Vanhaecke X). — Chien de 5 kgr. 400. Le 22 décembre 1909, injection de 2 grammes d'oxyde de bismuth hydraté (soit 0,37 par kilogramme) dans 4 grammes de vaseline.

Le 5 janvier 1910, ulcérations multiples de la bouche. Poids, 4 kgr. 500.

Le 15 janvier, poids, 4 kgr. 100.

Le 21 février, l'état général est mauvais. Conjonctivite purulente, maux perforants des pattes, les urines contiennent de l'albumine et du sang. Poids, 3 kgr. 800.

Le 2 mars. — Les ulcérations de la bouche semblent diminuer et se cicatriser. L'état général est stationnaire.

Le 24 mars. — Le chien semble devoir survivre à son intoxication. Poids, 3 kgr. 600. On le sacrifie pour étudier les lésions.

Les ulcérations buccales sont guéries sauf en deux points en face des canines. L'estomac n'est pas ulcéré. Le liquide qu'il renferme contient du sang (sans doute d'origine buccale) il n'y a ni ecchymose ni ulcération intestinale.

CONCLUSIONS

Les sels de bismuth comme tous les sels métalliques sont susceptibles dans certaines conditions de déterminer dans l'organisme humain comme chez l'animal des phénomènes toxiques.

Le rein peut être lésé. Les lésions rénales au cours des intoxications bismuthiques sont souvent observées dans les cas graves. On en a fait mention dans les cas d'intoxication, par ingestion des sels de bismuth, par leur application externe, en pansements, enfin dans le traitement par la méthode de Beck (injections de pâtes bismuthées dans les trajets fistuleux).

Les lésions rénales paraissent relativement rares à l'heure actuelle au cours du traitement de la syphilis par les sels de bismuth.

L'existence de quelques cas signalés par les auteurs doit attirer l'attention des médecins et faire redoubler de vigilance.

Le bismuth n'est pas absolument inoffensif et il convient d'être prudent et pour la dose et suivant chaque individu. Il est nécessaire d'examiner les urines chez tout malade auquel on veut instituer un traitement bismuthique, et il est important de surveiller ses urines pendant toute la durée de ce traitement.

Ces règles générales des médications bismuthiques ne doivent pas être omises dans le traitement de la syphilis par les nouvelles méthodes.

Si la pathologie des lésions rénales doit être discutée dans les divers cas cliniques et expérimentaux observés, il paraît néanmoins que dans la plupart des cas ces lésions s'installent à la faveur d'autres lésions ulcéreuses, buccales ou intestinales.

La stomatite et peut être le liséré spécial sont-ils un signal d'alarme dont il faut savoir tenir compte.

Vu : le Président de la thèse,

GILBERT

Vu : le Doyen,

H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie.

APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander.** — *Deutsche méd. Wehnsch.*, Leipzig, 1909, XXVI, p. 877.
- Aubry.** — Recherche du bismuth dans les humeurs. *J. de Ph. et Ch.*, janvier 1922.
- Azoulay.** — Stomatite bismuthique. *Presse médical*, Paris, 1922, n° 13, p. 134.
- Barthe.** — *Toxicologie chimique*, Paris, 1918, p. 192-197.
- Baehr.** — Specimens from a case of bismuth poisoning. *Proc. New-York Parth. Soc.*, 1911-1912, XI.
- Balzer.** — Expériences sur la toxicité du Bi. Compte rendu de la Soc. Biol., Paris, 1889, I, 537.
- Baudrau.** — Les émétiques. *Thèse Pharmacie*, Paris, 1900.
- Beck (E.-G.).** — Zür. *Verlütung der Wismuth vergiftung*. *Zentralblatt f. Chir.*, Leipzig, 1910, XXXVII, p. 601.
- Toxic effects from bismuth subnitrate with reports of cases of death, *New-York Mg.*, 1909, l. XXXIX, 16-22.
- J. Ann. Méd. Ass. Chicago*, 1919, l. II, p. 14.
- Bergeret-Mayencon.** — Recherche du Bi dans les humeurs. *Journal d'Anatomie et physiologie*, Paris, 1873, IX, 243.
- Bensaude et Agasse-Lafont.** — Intoxication grave par le sous-nitrate de Bi donné à l'intérieur chez une malade atteinte de rétrécissement tuberculeux de l'intestin grêle. *Bull. et mémoire de la Société de Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1909, XXXVI, 96.
- Intoxication par le sous-nitrate de Bi administré à l'intérieur. *Archives des maladies de l'appareil digestif*, Paris, 1909, III, 13-34.
- Brelet.** — Les intoxications par le sous-nitrate de bismuth ad-

ministéré à l'intérieur. *Gaz. des Hôpitaux de Paris*, 1909, XXXII, 265.

Bideaux. — Intoxication par emploi des sels de Bi. *Thèse Paris*, 1917.

Blum (Paul). — Intoxication bismuthique et albuminurie (discussion pathogénique in *Paris Médical*, 1922.

Chassevant. — Recherche expérimentale sur le Bi. *Bulletin méd. de Paris*, 19 juillet 1910.

Constantineson. — Intoxication aiguë par le sous-nitrate de bismuth. *Presse médicale*, Paris, 1920, XXVIII, 155.

Dalché et Villejean. — Recherches expérimentales sur la toxicité du Bi. *Archives générales de Médecine*, Paris, 1887, II, 129 141. *Bulletin de thérapeutique*, Paris, 1888, CXV, 404-448.

Dalché. — Accidents d'intoxication consécutifs à un pansement au sous-nitrate de Bi. *Annales d'Hygiène*, Paris, 1886, XVI, 358-360.

David et Kauffmann. — Bismuth poisoning. Two cases with one fatality followig injection of bismuth vaseline past. *J. Ann. M. ass. Chicago*, 1909, II, 1035.

Devic. — Un cas d'intoxication par le sous-nitrate de Bi. *Lyon méd.*, 26 sept 1709, 520.

Don. — Poisoning by bismuth subnitrate injected into the Knee joint. *Brit. M. J.*, 1909, I, 1481.

Dujarrier. — Sur l'emploi de la pâte bismuthée. *J. de Chirurgie*, Paris, 1909, août, 130.

Danulescu. — Un cas d'intoxication grave par le carbonate de Bi. *Archives de l'app. digestif*, Paris, 1919-1920 X, 684.

Eggenberger. — Wismuthvergiftung durch Injektionsbehandlung nach Beck. *Zentralblatt fr. Chirurgie*, Leipzig, 1908, XXXI, 1537.

Edelmann. — Chronic. Bismuth subnitrate poisoning with alterations in the morphological composition of the blood. *Borzezl lek Krakow*, 1913, I. II, 663.

Ely. — A fatal case of bismuth paste poisoning. *Méd. Record*, Ny., 1912, XXXI, 119.

- Feder-Meyer.** — Acute und chronische Wismuthvergiftungen. Inaug. Diss, Würzburg, 1870.
- Fonssagrives.** — Bismuth toxicologie. *Diction. Encyclopédique*, Paris, 1868, IX, 538.
- Faully-Burrell.** — Preliminary note on the presence of bismuth in the human brain *J. Soc. Ch. industr.*, London, 1918, XXXVI, 155.
- Fournier et Guériot.** — Traitement de la syphilis par les sels de bismuth. *Bulletin de la Société de dermatologie*, Paris, 1921, nov.
- Gessner.** — A death from Bi paste injection. *Pan. Ann. S.*, Nouvelle-Orléans, 1914, XIX, 62.
- Giradetzky.** — Des intoxications par le sous-nitrate de Bi. *Thèse Lausanne*, 1910.
- Gaucher et Bailli.** — De l'intoxication par le sous-nitrate de Bi employé dans le pansement des plaies. *Bulletin de la Société Méd. des Hôp.*, Paris, 1895, 3 s., XII, 773.
- Héret.** — Monographie du sous-nitrate de bismuth. *Thèse Paris*, 1890.
- Higgins.** — Systemic poisoning with bismuth. *J. Ann. M. Ass. Chicago*, 1916, 1. XVI, 648.
- Kerner.** — Geschichte einer tödtlichen Vergiftung durch basisches salpeter saures Wismuth Herdelbey. *Klin. Ann.*, 1829, 348.
- Id.* Intoxications par le sous-nitrate de bismuth. *Thèse Paris*, 1917.
- Kobert.** — Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart, 1906, III, 382.
- Lesieur.** — Intoxication par le sous-nitrate Bi ingéré par une malade atteinte de péritonite chronique. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1895, 3 s., XXVI, 440.
- Laser.** — Ein in Heilung aus gegangener Fall von schwere medizinaler Wismuthvergiftung unt BeK'scherwismuth paste. *Klinik. Thérap. Wehrsch.*, Berlin. 1914, XXI, 298.
- Lawson.** — Bismuth poisoning. *South. Mg. Nashville*, 1910, III, 554.

- Lewin.** — Traité de toxicologie. Traduction par G. Pouchet, Paris, Doin, 1903.
- Landin.** — Bismuth intoxicatia *Nedetr. Tydschr. Geneesk.* Amsterdam, 1912, I, 552.
- Lusanna.** — Phénomènes scorbutiques à la suite d'absorption de bismuth avec gonflement des gencives, amaigrissement, cachexie. *Thérapeutique et mat. méd. in Encyclopédie des sciences médicales.* Paris, 1840.
- Lusingen et Martin.** — Effets physiologiques de quelques poisons métalliques. *Corr. Blatt für Schweiz. Aerzte*, 1883, n° 17.
- Mayer et Baehr.** — Bismuth poisoning. *Am. J. M. Sc. Philadelphia*, 1912, CX I. IV, 647.
- Meyser.** — Über die toxische Wirkung der Wismuth mit besonderer Berücksichtigung der Wismuth nephritis. *Inaug. Diss.* Freiburg, in Baden, 1892.
- Matsnoka.** — Wismutvergiftung nach injektion. *Deutsche Zeitsch. f. Chir.* Leipzig, 1909, CII, 508.
- Mory.** — Einige neue toxicologische Versuche über die Wirkungen des Wismuths *Inaug. Diss.* Berne, 1883.
- Martens.** — Wismuth in Dermatolvergiftungen. *Deutsch. in Wehn.* Leipzig, 1909, XXXV, 1770.
- Ogier.** — *Traité de chimie toxicologique.* Paris, 1899.
- Orfila.** — Nouvelle recherche sur plusieurs poisons tirés du règne minéral. Recherche du bismuth dans les organes après intoxication. *Ann. d'Hyg.*, Paris, 1842, XXVIII.
- Pisenti.** — Sulle alterazioni di alcuni organi prodotte dal bismuth. *Internazion. di Sc. Med.* Napoli, 1888, X 75.
- Sulle alterazioni istologiche di alcuni organi nell'annelemento per bismuto. *Ann. de Univ. libera di Perugia. Fac. di med. e chir.*, 1887, III, 87.
- Pape.** — Über ein Fall von akuter Wismutbergiftung von der Bauchhöhle aus. *Klin. therap. Wehrsch.*, Berlin, 1913, XX, 385.
- Phillips.** — Bipointing and nitrite poisoning from the use

- of bismuth sub-nitrate with report of 3 cases. *Cleveland, M. J.*, 1917, XVI.
- Robert et Santon.** — Action du bismuth sur la spirillose des poules. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1916, p. 250.
- Rokk.** — Toxicologie des sels de bismuth. Saint-Pétersbourg, 1870. *Thèse*.
- Renault.** — Un cas d'intoxication par le dermatol. *Bull. de Soc. de dermat.*, Paris, 1906.
- Sazerac et Lavaditi.** — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Compte-rendu Acad. des Sc. Paris*, 1921. Cl. XXII, 1391.
- Sawson.** — Bismuth poisoning: report of a case. *Lancet clinic.* Cincinnati, 1912. CVIII, 391.
- Saint-Ange.** — Toxicité du bismuth. *Archives méd. de Toulouse*, 1909. XVI, 253.
- Schumm.** — Spectroskopischer Nachweis der Bismutum subnitricum. Vergiftung. *Deutsche med. Wehr*, Leipzig, 1910, XXXVI, 1250.
- Steintfeld.** — Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, Leipzig, 1885, XX, 4084.
- Vacarezza.** — Las intoxicaciones por el subnitrate de bismuth. *Semaine méd.*, Buenos-Ayres, 1919, XXXVI, 366.
- Vidakovich.** — Ein Fall von chronischen bismuth Vergiftung nach bismuth injektionen. *Pest. Méd. chir. Presse.* Budapest, 1908. X l. IV, 1217.
- Vanhaecke.** — Mode d'action et toxicité des pâtes de bismuth. Etude clinique et expérimentale, *Thèse de Lille*, 1909.
- Warfield.** — Bismuth poisoning. *Ann. J. M. Soc. Philadelphie*, 1712. CX. l IV, 647.
- Wilson.** — Poisoning with bismuth, *N. Y. Med. Jour.*, 1894, l. IX, 87.
- Zade.** — Über Ursache der nitritvergiftung durch bismuth subnitricum. *Zeitsch. f. exp. Pathog. u. therap.* Berlin, 1914, XV, 498.
- Zollinger.** — Experimental klinische Beiträge zur Trage der

Wismuth Vergiftung. *Brist. z. Klin. Chir.* Tübingen, 1912, 1. XXVIII, 268.

Zwick. — Toxicity of bismuth. *Therap. Rec.* Louisville, 1911. VI, 123.

Zabel. — Zür Kasuistik und symptomatologie der Vergiftungen mit bismuth subnitricum. *Deutsch méd. Wehrsch.*, Leipzig, 1990, XXXV, 200.

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN
